

Kati Lahti

BAKTEERISELLULOOSAN OPTIMOINTI PALOVAMMOJEN HOITOO

Kandidaatintyö
Tekniikan ja luonnontieteiden tiedekunta
Johanna Rinta-Kanto
Joulukuu 2025

TIIVISTELMÄ

Kati Lahti: Bakteriselluloosan optimointi palovammojen hoitoon
Optimization of bacterial cellulose for the treatment of burn injuries
Kandidaatin tutkielma
Tampereen yliopisto
Ympäristö- ja energiatekniikan tutkinto-ohjelma
Joulukuu 2025

Palovammoihin kuolee vuodessa 180 000 henkilöä ja huomattavasti suurempi määrä saa palovammoja vuosittain. Palovammat ovat vakavia koko elimistöön vaikuttavia vammoja, jotka jättävät pysyviä negatiivisia vaikutuksia potilaiden elämään. Kuitenkaan palovammojen sidosmateriaaleja ei ole optimoitu vammaanhoitoon. Nykyiset sidosmateriaalit voivat vahingoittaa haavapohjaa sekä tuottaa tarpeetonta kipua sidosvaihdojen yhteydessä.

Bakteriselluloosa on luontaisesti kudossyhteensopiva ja sytotoksin polysakkaridi puhdistamisen jälkeen. Muokkaamaton bakteriselluloosa omaa monia piirteitä, jotka tekevät siitä sopivan vaihtoehdon palovammojen sidosmateriaaliksi. Muokkauksen avulla bakteriselluloosasta pystytään tekemään mekaanisesti kestävämpää sekä antibakteerista. Tutkielmassa tarkastellaan, millaisia muutoksia bakteriselluloosaan voidaan tehdä sen optimoimiseksi palovammojen hoitoon in-situ- sekä ex-situ-menetelmillä. In-situ-menetelmillä tarkoitetaan bakteriselluloosan tuotannon aikana tehtäviä muokkauksia ja ex-situ-menetelmillä tuotannon jälkeen tehtäviä muokkauksia. In-situ-menetelmissä tarkastellaan bioreaktorin valinnan, kasvatusolosuhteiden kuten pH:n vaikutusta sekä hiilenlähteen ja kasvatusalustaanlisättävien aineiden vaikutusta bakteriselluloosan ominaisuuksiin. Ex-situ-menetelmissä tarkastellaan puhdistus- ja kuivausmenetelmän vaikutusta bakteriselluloosaan sekä aineiden, kuten antibioottien lisäämistä bakteriselluloosaan tuotannon jälkeen. Myös kemiallista muokkausta bakteriselluloosan hapetuksen avulla tarkastellaan. Lisäksi tarkastellaan palovammojen erityispiirteitä sekä bakteriselluloosan ominaispiirteitä.

Muokkaamalla bakteriselluloosaa kyetään parantamaan materiaalin mekaanisia ominaisuuksia sekä tuomaan materiaalille antibakteerisia ominaisuuksia. In-situ menetelmillä kyettiin vaikuttamaan bakteriselluloosan tuotantonopeuteen sekä mekaanisiin ominaisuuksiin hiilen lähteen sekä bioreaktorin valinnalla. Lisäämällä kasvatusalustaan karbometyyliselluloosaa kyettiin tuotantoa lisäämään kahdesta grammasta litrassa kahdeksaan grammaan litrassa, lisäksi vetolujuutta kyettiin lisäämään. Muokkaamattomalle bakteriselluloosalle vetolujuus oli $7,55 \pm 0,33$ MPa ja karbometyyliselluloosaa lisäämällä kasvatusalustaan vetolujuus nousi $8,45 \pm 2,17$ MPa. Yhteiskasvatuksella nisiiniä tuottavan bakteerin kanssa bakteriselluloosasta kyettiin luomaan antibakteerinen. Ex-situ menetelmillä kyettiin myös parantamaan mekaanisia ominaisuuksia sekä luomaan materiaalista antibakteerinen. Tämän lisäksi lääkeaineiden sisällyttäminen bakteriselluloosaan oli mahdollista ex-situ menetelmillä. Puhdistus ja kuivausmenetelmillä kyettiin vaikuttamaan bakteriselluloosan mekaanisiin ominaisuuksiin lisäämällä liukoisuutta sekä kuivausmenetelmän mukaan parantaa tai heikentämään mekaanisia ominaisuuksia. Hapettamalla bakteriselluloosaa kyettiin parantamaan mekaanisia ominaisuuksia, mutta materiaalin kyky venyä heikentyi. Hapetusasteen kasvaessa mekaanisten ominaisuuksien muutokset tulivat enemmän esille. Hapetuksella kyettiin myös antamaan materiaalille antibakteerisia ominaisuuksia.

Avainsanat: bakteriselluloosa, in-situ muokkaus, ex-situ muokkaus, palovammat

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check –ohjelmalla.

Opinnäytteessäni käytetyt tekoälytyökalut ja niiden käyttötarkoitukset on kuvailtu alla:

Työkalun nimi (ja versio): Scopus AI

Käyttötarkoitus ja osio, jossa työkalua käytettiin:

Työhön liittyvien tieteellisten artikkelien etsimiseen luvuissa 2, 3, 4 ja 5.

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien tekoälyllä tuotetut osat, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. PALOVAMMOJEN ERITYISPIIRTEET	2
2.1 Palovammat ihovauriona	2
2.2 Sidemateriaaleilta vaadittavat ominaisuudet	3
2.3 Hoitohenkilökunnan ja potilaiden toivomat ominaisuudet	4
3. BAKTEERISELLULOOSAN OMINAISPIIRTEET	6
3.1 Bakteriselluloosan piirteet yleisesti	6
3.2 Kiteisyyden vaikutus bakteriselluloosan ominaisuuksiin	8
3.3 Kudosityhteensopivuus ja sytotoksisuus	9
4. BAKTEERISELLULOOSAN IN-SITU-MUOKKAUS	11
4.1 Kasvatusolosuhteiden vaikutus bakteriselluloosan ominaisuuksiin	11
4.2 Hiilen lähteen ja kasvatusalustaan aineiden vaikutus bakteriselluloosan ominaisuuksiin	13
4.3 Yhteiskasvatuksen vaikutus bakteriselluloosan ominaisuuksiin	16
5. BAKTEERISELLULOOSAN EX-SITUMUOKKAUS	17
5.1 Puhdistus ja kuivausprosessien aiheuttamat muutokset bakteriselluloosan ominaisuuksissa	17
5.2 Yhdisteiden lisääminen bakteriselluloosaan	17
5.3 Bakteriselluloosan rakenteen muuttaminen kemiallisesti	20
6. JOHTOPÄÄTÖKSET	22
LÄHTEET	24

1. JOHDANTO

Maailman terveysjärjestö WHO arvioi vuosittain 180 000 henkilön kuolevan palovammojen aiheuttamiin syihin ja huomattavasti suuremman määrän saavan palovammoja vuosittain (1). Sairaalahoittoa vaativat palovammat jättävät uhrille usein pysyviä fyysisiä rajoitteita sekä mahdollisesti psykologisia ongelmia kuten kipua, ahdistuneisuutta sekä masennusta (2). Sopivilla sidosmateriaaleilla kyetään edistämään palovammojen paranemista, vähentämään hoidon aikaista kipua sekä paranemisen jälkeistä arpeutumista (3). Tällaisen sidosmateriaalin etsintä on edelleen käynnissä (4).

Nykyisin käytössä olevat sidosmateriaalit voidaan luokitella perinteisiin, biologisiin sekä synteettisiin sidosmateriaaleihin. Perinteisiin materiaaleihin lukeutuu muun muassa sideharso, biologisiin ihosiirteet ja synteettiset sidosmateriaalit koostuvat usein usean polymeerin komposiiteista. Materiaalien käytössä on kuitenkin ongelmia, perinteiset sidosmateriaalit ovat ilman käsittelyä liian kuivia, biologisissa materiaaleissa saatavuus voi olla ongelmana sekä immuunisysteemin reagoiminen siirteeseen ja synteettiset materiaalit voivat olla toksisia ja kykenemättömiä imemään haavan eritteitä. (3)

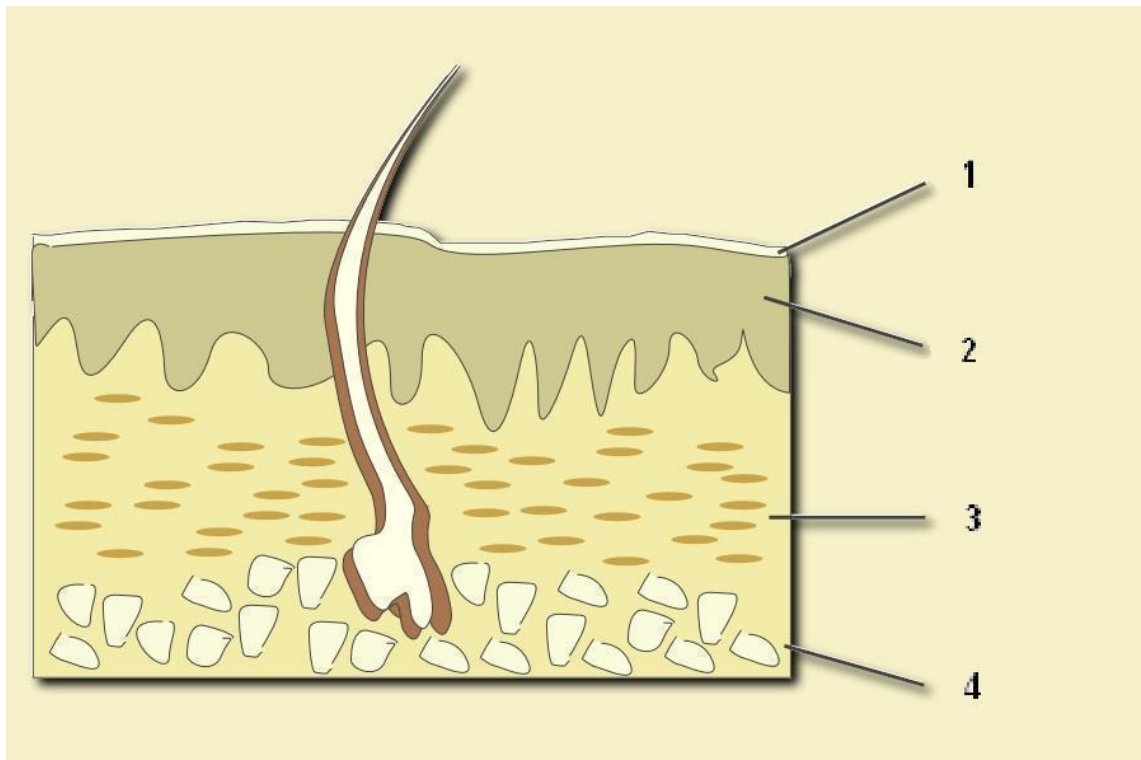
Bakteeriselluloosa omaa monia ideaalin sidosmateriaalin ominaisuuksia puhdistuksen jälkeen (5). Puhdistettu bakteeriselluloosa kykenee ylläpitämään haavan kosteustasapainoa sekä on luontaisesti kudosityhteensopiva. Ongelmana on kuitenkin erityisesti bakteeriselluloosalta puuttuvat antibakteeriset ominaisuudet, huono säilyvyys sekä heikohkot mekaaniset ominaisuudet hydrogeelinä (6).

Työssä keskitytään toisen asteen ja sitä pahempien palovammojen vaatimuksiin sidosmateriaaleilta. Kirjallisuuskatsauksen avulla selvitetään, miten bakteeriselluloosaa voidaan muokata soveltumaan paremmin palovammojen hoitoon in-situ ja ex-situ muokkauksien avulla. Toisessa luvussa kartoitetaan palovammojen hoidon erityispiirteitä sekä sidosmateriaalin vaatimuksia. Kolmannessa luvussa selvitetään bakteeriselluloosan rakenteellisia piirteitä sekä tuottomekanismia, joissa keskitytään palovammojen kannalta tärkeimpiin. Kahdessa viimeisessä luvussa esitellään in-situ sekä ex-situ muokkauksia sekä niiden vaikutuksia bakteeriselluloosan rakenteeseen.

2. PALOVAMMOJEN ERITYISPIIRTEET

2.1 Palovammat ihovauriona

Palovammat voidaan jakaa kolmeen ryhmään. Ensimmäisen ryhmän palovammat vaikuttavat vain pintapuolisesti verinahkaan ja paranevat 14–21 vuorokaudessa. Toiseen ryhmään kuuluvat toisen asteen palovammat vaikuttavat puolestaan syvemmällä verinahkassa, mutta eivät vaikuta ihon rauhasiin. Tämän ryhmän palovammat paranevat tyypillisesti 21–35 vuorokaudessa, mutta kudoksen nekroosi voi häiritä paranemista. (4) Kolmannen asteen palovammoissa orvaskesi ja verinahka ovat tuhoutuneet kokonaan mukaan lukien ihonrauhaset. Näissä vammoissa ihosiirrokset ja kirurginen hoito ovat välttämättömiä nopean paranemisen kannalta. Neljännen asteen palovammat vaikuttavat ihon lisäksi sen alapuolisiin rakenteisiin, kuten ihonalaiseen rasvakerrokseen, lihaksistoon ja luustoon. (4,7) Ihon rakenne on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Ihon rakenne: 1) pintakudos, 2) orvaskesi, 3) verinahka, 4) ihonalaiskudos (lisensoitu CC BY-SA 3.0 perusteella) (8)

Paikallisesti palovammat aiheuttavat kudoksen nekroosia pahimmin palaneelle alueelle. Tätä aluetta kutsutaan koagulaatioalueeksi (engl. zone of coagulation) ja tämän alueen solut eivät selviä vamman aiheuttamasta vauriosta. Koagulaatioaluetta ympäröi staasin alue (engl. zone of stasis), jonka solut voivat hoidon mukaan selvitä vammasta tai

nekrotisoitua. Tälle alueelle on myös tyypillistä verisuoniston vahingoittuminen ja vuotaminen. Alueella esiintyy myös tulehdusta aiheuttavien yhdisteiden erittymistä, jota voidaan mahdollisesti kontrolloida inhibiittoreilla. Uloin alue vamman ympärillä on hyperemian alue (engl. zone of hyperemia), jossa tyypillistä on vasodilaatio. Tämän alueen solusto selviää tyypillisesti vammasta vahingoittumatta ja aloittaa paranemisprosessin. (7)

Paikallisten muutosten lisäksi laajoissa palovammoissa syntyy systemaattisia muutoksia, jotka tulee huomioida hoidon yhteydessä. Laajoissa palovammoissa esimerkiksi glukoosiaineenvaihdunnassa tapahtuu muutoksia ja mahdollisesti tämän seurauksena keho siirtyy hypermetaboliseen tilaan. Lisäksi laajojen palovammojen yhteydessä on huomattu muutoksia sydämen minuuttitilavuudessa ja suoliston läpäisevyydessä ravintoaineille sekä mikrobeille. (7) Suoliston läpäisevyys mikrobeille vaikuttaa lisääntyvän, mikäli palovamma tulehtuu (7). Palovammojen on huomattu olevan erityisen tulehdusherkkiä ensimmäisen viikon aikana ja jopa 94 %:ssa palovammoja voi olla tulehdusta aiheuttavia mikrobeja. Yleisimpiä tulehdusta aiheuttavia mikrobeja ovat gram-positiiviset kokit paranemisen alkuvaiheessa ja myöhemmin gram-negatiiviset bakteerit. (4) Tämän takia antibakteeriset sidokset ovat tarpeellisia palovammojen hoidossa.

2.2 Sidemateriaaleilta vaadittavat ominaisuudet

Ihovaurioiden hoitamiseen käytettävillä sidemateriaaleilla on paljon vaatimuksia. Hyvän sidosmateriaalin tulisi suojella ihovauriota ulkopuolisilta tekijöiltä, kuten mikrobeilta ja ympäristöltä. Materiaalin tulisi kuitenkin myös kyetä ylläpitämään optimaalista paranemisympäristöä aiheuttamatta potilaalle kipua ja olla kestävä. Materiaalin tulee myös olla allergeeniton, kudosityhteensopiva (engl. biocompatibility) sekä sytotoksiton eli soluille myrkytön. (9) Kudosityhteensopivalla tarkoitetaan materiaalia, joka ei aiheuta kudoksessa vahinkoa tai negatiivista immunireaktioita (10). Ideaalisidosmateriaali myös nopeuttaisi haavan paranemista edistämällä solujen kahdentumista ja migraatiota sekä olemalla kiinnittymättä vaurioituneeseen alueeseen. Palovammojen hoidossa korostuvat erityisesti materiaalin kyky säädellä vamman kosteustasapainoa ja kaasujen läpipääsevyys materiaalista. (3) Mekaanisilta ominaisuuksiltaan sidosmateriaalin tulisi olla tarpeeksi vahva ja venyvä kyetäkseen suojelemaan ihovauriota potilaan liikkeessä sekä hoitotoimenpiteitä tehtäessä (9).

Palovammojen hoidossa tällä hetkellä käytössä olevia materiaaleja ovat sideharso, johon on imeytetty aineita sekä ihosiirteet (11). Sideharsot voidaan luokitella kudottuihin ja ei-kudottuihin, joista kudotut ovat usein puuvillaa ja ei-kudotut synteettisiä kuituja tai niiden sekoituksia. Esimerkiksi viskoosia voidaan käyttää ei-kudotuissa sideharsoissa. (12) Sideharsoon voidaan imeyttää esimerkiksi parafiinivahaa tai muita rasvaisia aineita, jotta harso ei tarttuisi haavapohjaan (3). Näiden lisäksi tyypillisesti käytetään antibakteerista voidetta, kuten hopeasulfadiatsiinivoidetta estämään tulehdusta (11). Ihosiirteet voivat olla alkuperältään ihmiseltä tai eläimeltä, jolloin tyypillisesti käytetään sian ihoa (3,11). Myös kalan iho on mahdollinen ihosiirre (4). Edellä mainittujen lisäksi tarjolla on laaja valikoima synteettisiä vaahtoja, geelejä, kalvoja sekä komposiitteja, mutta näiden käyttö ei vaikuta olevan toistaiseksi yleistä (3,4,11). Materiaaleina geeleissä käytetään synteettisiä polymeerejä kuten polyetylenioksidia ja polyetyleenia usein seoksena. Geeleissä voidaan hyödyntää myös biologisia ja synteettisiä polymeerejä yhdessä kuten agarina ja akryyliamidia. Kalvoissa käytössä on esimerkiksi silikoni, polyetyleni sekä polyuretaani muiden polymeerien joukossa. Komposiitit muodostuvat myös synteettisistä polymeereistä kuten polytetrafluorieteeni, polyuretaani ja polydimetyylisiloksaani. (3)

2.3 Hoitohenkilökunnan ja potilaiden toivomat ominaisuudet

Kyselyiden perusteella potilaiden ja hoitohenkilökunnan mielipiteet ideaalista sidosmateriaalista vastaavat tutkimustuloksia. Palovammojen hoitoon erikoistuneiden vastaajien mielestä ideaalinen sidosmateriaali olisi haavapintaan tarttumaton, antimikrobialinen sekä kykenevä imemään haavan mahdollisia eritteitä. Lisäksi sidoksen toivottiin olevan helposti ja kivuttomasti vaihdettavissa sekä tulevan useassa eri koossa. (13) Taulukossa 1 on esitetty potilaiden ja hoitohenkilökunnan toiveita sidosmateriaaleille.

Toisessa kyselyssä ideaalin sidoksen piirteitä kysyttiin hoitohenkilökunnan lisäksi palovammapotilailta sekä heidän läheisiltään. Tämän kyselyn perusteella toivotuimmat piirteet olivat tarttumattomuus haavapintaan sekä antimikrobialiset ominaisuudet. Seuraavaksi tärkein potilaiden ryhmässä oli haavaeritteiden imeminen ja hoitohenkilökunnan ryhmässä sidoksen helppo vaihtaminen. (14)

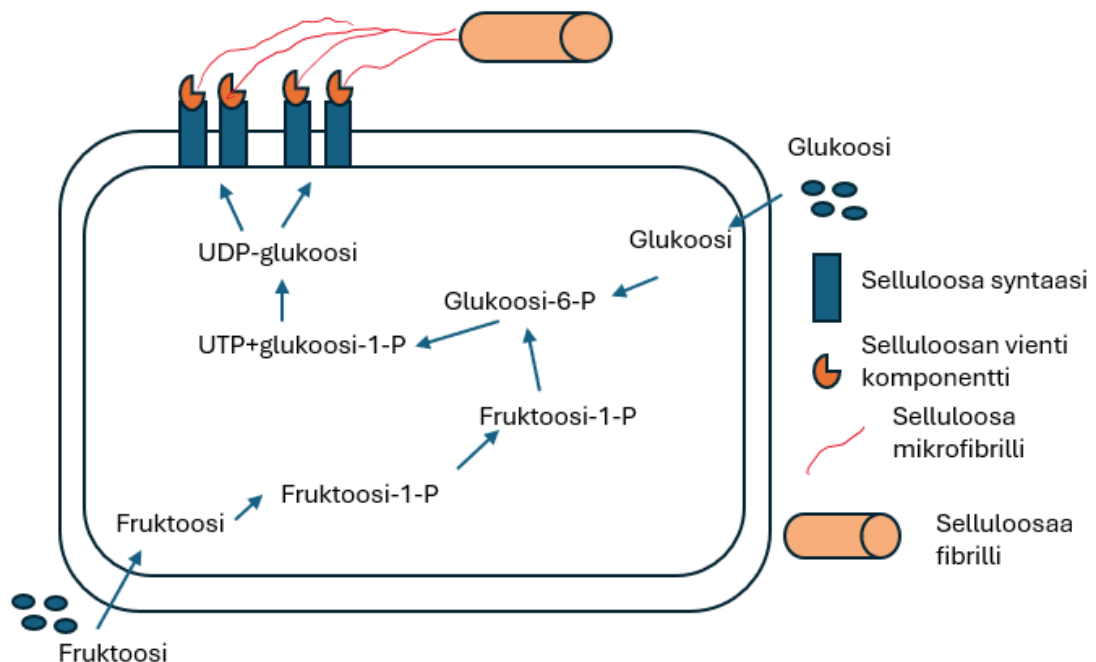
Taulukko 1: Vertaileva taulukko sidosmateriaalien tärkeinä pidetyistä ominaisuuksista palovammapotilaiden ja ensihoidon ammattilaisten välillä. (1.) kuvaa tärkeimpänä pidettyä ominaisuutta ryhmässä (Käännetty kustantajan luvalla) **(14)**

Ominaisuus	Palovammapotilas	Ensihoidon ammattilainen
Tarttumaton	1.	1.
Antibakteerinen	2.	2.
Imee haavaeritettä	3.	4.
Helppo vaihtaa	5.	3.
Venyvä sidosmateriaali	4.	5.
Helppo käyttää	6.	5.
Mahdollista pitää pitkiä aikoja	7.	7.
Kevyt	8.	8.

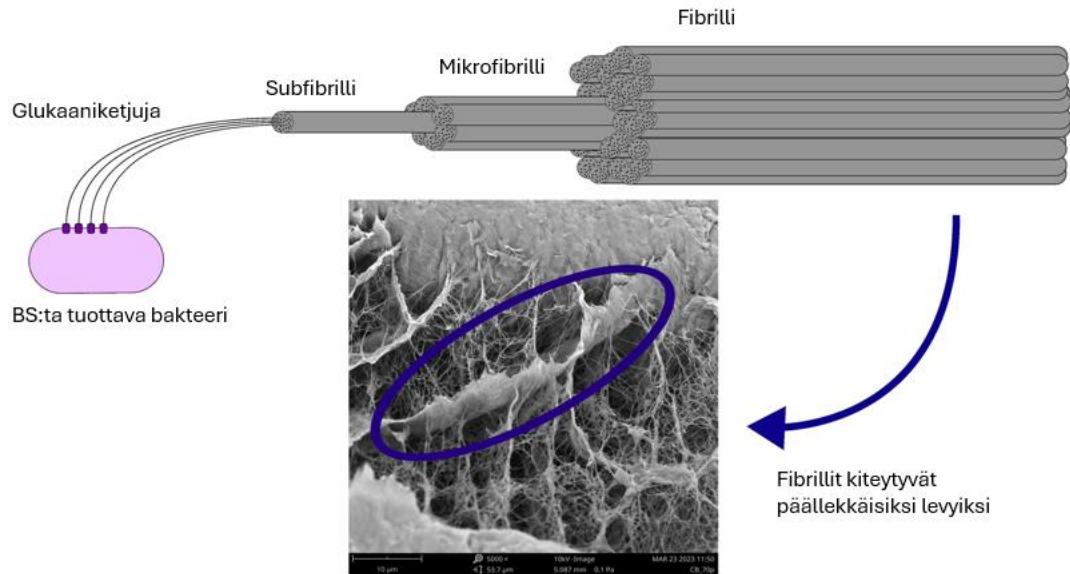
3. BAKTEERISELLULOOSAN OMINAISPIIRTEET

3.1 Bakteriselluloosan piirteet yleisesti

Bakteriselluloosa (BS) on joidenkin bakteerilajien nesteen ja ilman rajapintaan tuottama biopolymeeri, joka vastaa rakenteeltaan läheisesti kasvien tuottamaa selluloosaa. BS:a kykenevät tuottamaan esimerkiksi *Acetobacter*, *Agrobacterium*, *Pseudomonas*, *Rhizobium* sekä *Sarcina* lajien kannat. (15) Kiinnostus on kuitenkin kiinnittynyt erityisesti *Acetobacter xylinus* (synonyymit: *Acetobacter aceti* subsp. *xylinum*, *Bacterium xylinum*, *Gluconacetobacter xylinus* ja *Komagatabacter xylinus*) lajiin korkean tuottavuuden takia (15,16). BS:n tuotanto alkaa hiilen lähteen siirtymisellä soluun, jossa hiilen lähde muokataan glukoosi-6-fosfaatiksi ja edelleen glukoosi-1-fosfaatiksi. Tämän jälkeen glukoosi-1-fosfaatti UDP aktivoidaan. (17) UDP-glukoosi siirtyy selluloosa synteesiin solukalvolla oleville glykolyysitransferaaseille, jossa selluloosa syntaasit rakentavat BS ketjun. Transferaaseilla ketju siirretään solukalvon ulkopuolelle. (18) Kuvassa 2 on esitetty BS:n tuotannon metaboliareitti ja kuvassa 3 on esitetty BS:n muodostuminen solun ulkopuolella.

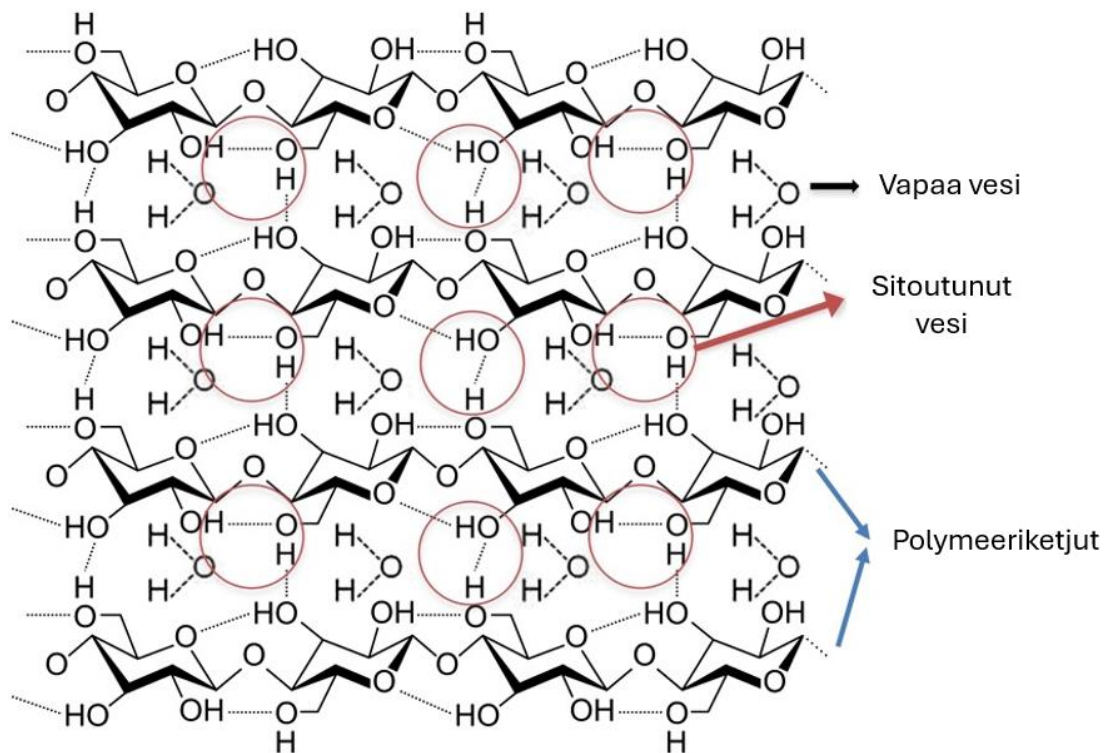


Kuva 2. Bakteriselluloosan tuotannon metaboliareitti (17)



Kuva 3. Bakteriselluloosan muodostuminen bakteerin tuottamista glukaaniketjuista (muokattu CC BY 4.0 mukaisesti) (16)

Selluloosa koostuu pitkistä β -D-glukoosipyranoosi-ketjuista, jotka ovat sitoutuneet toisiinsa β 1-4 glykosidisilla-sidoksilla. Sitoutumistavan takia rakenteessa on vapaita hydroksidiryhmiä, jotka kykenevät sitomaan vettä. Selluloosan rakenne on esitetty kuvassa 4. (16)



Kuva 4. Bakteriselluloosan rakenne (muokattu CC BY 4.0 mukaisesti) (19)

Kasviselluloosasta poiketen BS:lla on alhaisempi polymerisaatio, mutta korkeampi kiteisyys. Poikkeuksen muodostaa myös BS:n puhtaus, sillä tuotettuun selluloosaan ei muodostu hemiselluloosaa, ligniiniä tai pektiiniä. (16) Bakteerilla tuotettuun selluloosaan muodostuu kuitenkin lipopolysakkarideja (LPS), jotka aiheuttavat tulehdusreaktion elimistössä. LPS:n poistaminen on kuitenkin käymisen jälkeen mahdollista, jonka takia BS:a voidaan soveltaa laajasti eri lääketieteellisissä tarkoituksissa. (20)

BS on tunnettu sen hyvistä mekaanisista ominaisuuksista, jotka sopivat moniin sovelluksiin (16). Palovammojen hoidossa sidosmateriaalilta vaaditaan riittävää mekaanista kestävyyttä, jotta sidosmateriaali suojaisi ihovauriota. BS:n mekaanisiin ominaisuuksiin vaikuttavat monet tekijät kuten fermentointiaika, puhdistustapa, kiteisyys sekä kasvatustapa (16,21,22). Tämän takia muokkaamattoman BS:n mekaanisille ominaisuuksille on vaikea antaa tiettyä lukuarvoa. BS:n mekaanisista ominaisuuksista tyypillisesti mitataan vetolujuutta ja Youngin kerrointa, joka kuvaa materiaalin kykyä kestää venymisen tai puristumisen tuottamia voimia. (16) Ihovaurioiden hoidossa BS:n piirteistä erityisesti kiteisyys ja kudosityhteensopivuus sekä sytotoksisuus korostuvat.

3.2 Kiteisyyden vaikutus bakteeriselluloosan ominaisuuksiin

Kiteisyydellä kuvataan selluloosan polymeerien järjestäytymisen astetta. Selluloosa muodostuu kiteisistä järjestäytyneistä alueista sekä amorfisista järjestäytymättömistä alueista. Pituutensa aikana polymeeriketju voi olla usealla kiteisellä sekä amorfisella alueella (23). BS:n kiteisyys vaikuttaa tuotetun hydrogeelin mekaanisiin ominaisuuksiin, veden pidätyskykyyn sekä kaasujen läpäisevyyteen (24).

BS:an voi imeytyä 60–700 kertainen massa vettä, verrattuna BS:n kuiva painoon. Imeytyvän veden määrään vaikuttaa osaltaan BS:n kiteisyys, mutta myös materiaalin korkea huokoisuus sekä pinta-ala. (24) Noin 10 % BS:n sisältämästä vedestä on vapaata vettä, joka voi haihtua rakenteesta sekä imeytyä siihen (16). Vapaasti liikkuvaa vettä voidaan hyödyntää vesiliukoisten antibioottien lisäämiseksi sidosmateriaaliin sekä ylläpitämään haavan kosteustasapainoa. BS kykenee imemään haavassa syntyviä eritteitä, joka on erityisesti palovammojen hoidossa tärkeää. BS:n kyky säilyttää kosteutensa vähentää myös sidosmateriaalin tarttumista haavapohjaan, mikä vähentää sidosvaihdojen aiheuttamaa kipua sekä vahinkoa haavapohjalle. (11,25)

Kiteisyydellä on käännteinen vaikutus aineiden läpäisevyyteen BS:ssa. Korkean kiteisyys indeksin omaava BS päästää lävitseen heikommin aineita pienemmän huokoskoon

takia. (26) Ihovaurioiden hoidossa vaurioituneen alueen kosteuden säätely on tärkeää. Haavan tulisi säilyä riittävän kosteana optimaalisen paranemisen takaamiseksi, mutta liiallinen kosteus kasvattaa tulehduksen ja ympäröivän kudoksen vaurioitumisen riskiä. Säätelämällä käytettävän BS:n kiteisyyden astetta, kyetään myös säätelämään haavan kosteustasapainoa.

3.3 Kudosyhteensopivuus ja sytotoksisuus

BS on itsessään kudosityhteensopiva ja sytotoksiton aine, mutta käymisen aikana rakenteeseen erittyvät biologiset aineet tulee poistaa ennen biolääketieteellistä käyttöä. Erityisesti LPS voivat aiheuttaa kroonista tulehdusta, joka estää puhdistamattoman BS:n käytön. (27) BS puhdistetaan yleisesti NaOH-liuoksella ja steriloidaan autoklavoinnilla, mutta muitakin sterilointi menetelmiä voidaan käyttää (16,20). Näitä menetelmiä ovat esimerkiksi säteilytys gamma-säteillä tai elektronisäteellä (16). Taulukossa 2 on esitetty kudosityhteensopivuus ja sytotoksisuus tutkimusten tuloksia eri lähteistä.

Kudosityhteensopivuutensa lisäksi BS mahdollistaa perinteisiä sidosmateriaaleja paremmin ihovaurioiden paranemisen sekä auttaa vähentämään vaurioista syntyvää kipua (28). BS mahdollistaa nopeamman paranemisen sen aiheuttaman alemman tulehdusreaktion kautta sekä mahdollistamalla nopeamman verisuoniston syntymisen vaurioituneelle alueelle. BS myös mahdollistaa ihon rakenteiden, kuten ihohuokosten, kehittymisen paranemisen aikana. (29) Ihovaurioiden näkökulmasta käytännöllisiä piirteitä ovat myös BS:n kyky mahdollistaa hygienian ylläpitäminen peseytymisellä ilman tarvetta huolehtia sidosmateriaalin kastumisesta. BS myös tyypillisesti irtoaa itsenäisesti vaurioituneesta ihoalueesta sen parannuttua. (28)

Taulukko 2: Kudosityhteensopivuus ja sytotoksisuus tutkimusten kootut tulokset

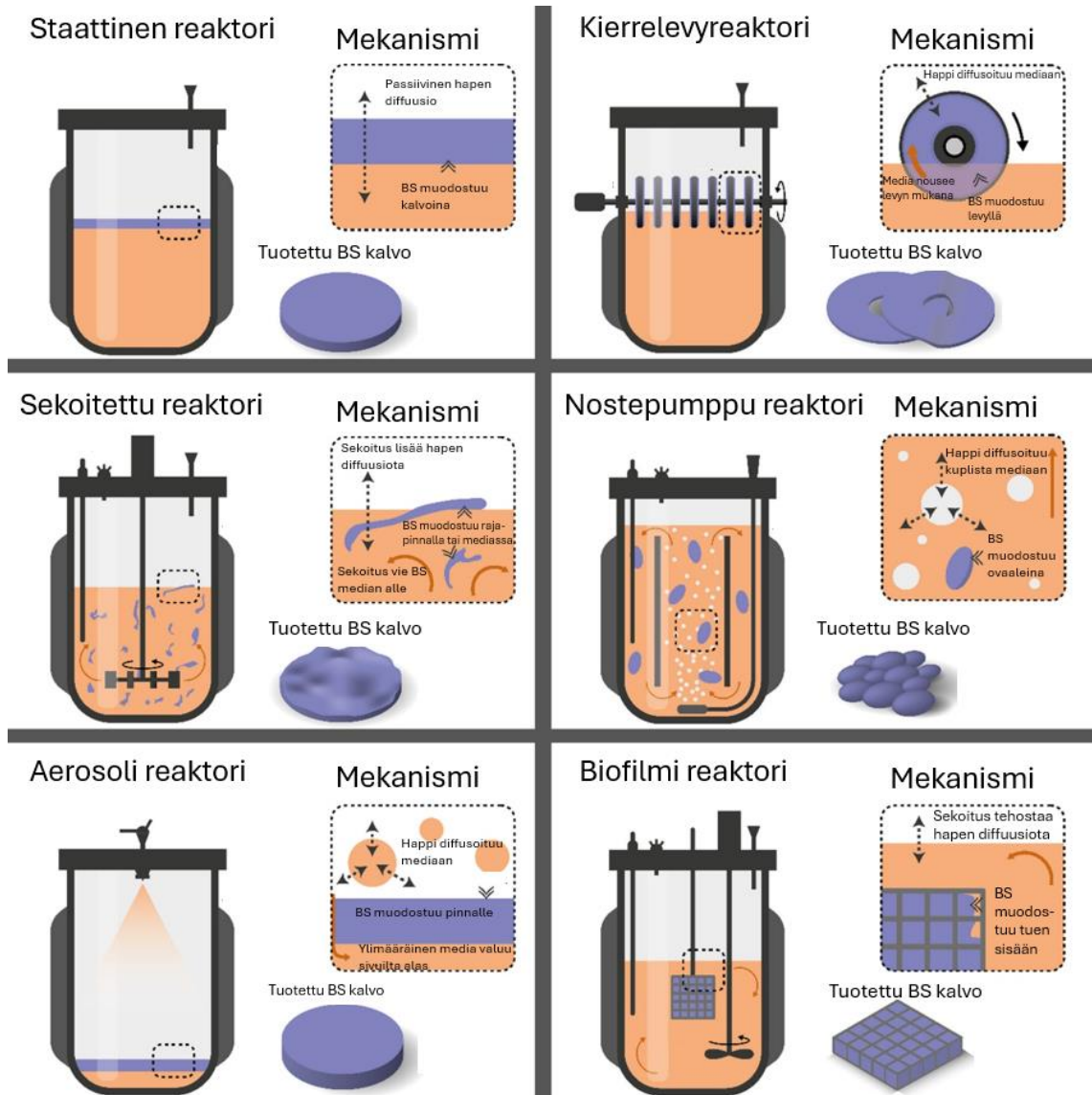
Koe-järjestely	Aine	Aika	Tulos	Lähde
Toisen asteen palovammat ihmisillä	BS	10 päivää	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(5)
Krooninen haavauma ihmisillä	BS	120 päivää	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(28)
Terve iho käsivarrelta	BS ja BS-glyseriini komposiitti	24 h	Ei merkittävää ihoärsytystä, kudosityhteensopiva	(30)
Terve iho kasvoilta	BS	25 min	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(31)
Madin-Darcy koiran munuaissolut	BS	24, 48 ja 78 h	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(29)
Wistar-rotan selkään tuotettu haava	BS	7 ja 14 päivää	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(29)
Hiiren fibrosarkooma solulinja L929	Tiivistetty nanoBS	18 päivää	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(32)
BALB/c hiirien selkään ihon alainen implantti	BS	1 viikko sekä 3, 5, 7 ja 12 kuukautta	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(33)
BALB/c hiirien ihonalainen injektio	BS nanofibriilit	2 ja 4 kuukautta	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(33)
NIH 3T3 hiiren fibroblasti	BS	7 päivää	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(22)
MC3T3-E1 ATCC osteoplasti solut	BS	48 h	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(34)
Hevosperäiset kantasolut	BS	2, 7 ja 14 päivää	Kudosityhteensopiva ja sytotoksiton	(35)

4. BAKTEERISELLULOOSAN MUOKKAUS

IN-SITU-

4.1 Kasvatusolosuhteiden vaikutus bakteeriselluloosan ominaisuuksiin

Kasvatusolosuhteista kasvatustavalla on suurin vaikutus BS:n piirteisiin. BS:n tuotantoon käytetään olosuhteiltaan erilaisia bioreaktoreita, jotka ovat staattinen, sekoitettu, aerosoli, kierrelevy, air-lift ja biofilmireaktori. Suurin ero BS:n ominaisuuksille ja ulkomuodolle syntyy staattisten ja sekoitettujen bioreaktorien välillä. Staattisissa olosuhteissa BS kasvaa ilman ja nesteen rajapinnalla muodostaen ohuen kalvon nesteen pinnalle. Sekoitetuissa olosuhteissa kalvon muodostumin puolestaan häiriintyy ja yhtenäisen kalvon sijaan muodostuu BS:sta koostuvia pellettejä tai kalvon riekaleita muistuttavia rakenteita. Kuvassa 5 on esitetty erilaiset bioreaktorit sekä niissä muodostuvan BS:n rakenne. (16) Palovammojen hoidossa tarvitaan tyypillisesti yhtenäistä sidosmateriaalia mahdollisesti laajoillekin pinta-aloille, jolloin aerosolireaktorin hyödyntäminen BS:n tuottamiseen voisi olla yksi ratkaisu. Aerosolireaktorissa kyetään tuottamaan paksumpaa BS:a ja teoreettisesti reaktorin koolla ei ole rajoituksia. Aerosolireaktorissa tuotettu BS olisi myös mekaanisilta ominaisuuksiltaan vahvempaa. (36) Aerosolireaktorin lisäksi staattisessa reaktorissa kasvatetun BS:n muotoon on helppo vaikuttaa kasvatusalustan muodolla. Muotoon kasvattaminen mahdollistaa yksilöllisten sidosmateriaalien valmistamisen sekä laajan valikoiman erilaisia muotoja ja kokoja sidosmateriaalille (5,37). Lisäksi BS soveltuu hyvin myös palovammojen hoitoon, jotka ovat perinteisille sidosmateriaaleilla huonosti soveltuviissa kohteissa kuten kasvoilla tai käsissä. Tämä johtuu BS:n kyvystä muotoutumaan suureen määrään erilaisia muotoja. (5)



Kuva 5. Bakteriselluloosan tuottamiseen käytettyjä bioreaktori tyyppejä ja niistä saatavan bakteriselluloosan rakenne. (lisensoitu CC BY 4.0 mukaisesti)(16)

Eräs huomiota herättävä tapa parantaa BS:n mekaanisia ominaisuuksia selkeästi bioreaktorin avulla on kierrelevyreaktorin käyttäminen komposiitin luomiseksi. Kierrelevyreaktorissa BS:a voidaan kasvattaa perinteisten kangassidosmateriaalinen päälle (6). Kangas tuo komposiitille mekaanista kestävyttä ja komposiitti muodostuu nopeammin verrattaessa stabiilissa bioreaktorissa kasvatettuun BS-kitosaani-komposiittiin. (6)

Bioreaktorin lisäksi myös kasvatusajalla on vaikutusta BS:n ominaisuuksiin (21,37–39). Kasvatusajan pidentyessä BS:n vetolujuus kasvaa, jopa kaksinkertaiseksi ja Youngin kerroin saavuttaa huippunsa kasvatusajan ollessa 48h, jolloin se on $14,22 \pm 2,25$ MPa (21,37). Mekaanisten ominaisuuksien parantuessa muut BS:n ominaisuudet kuitenkin heikkenevät palovammojen hoidon kannalta. Esimerkiksi rasvakudoksesta peräisin

olevien kantasolujen kyky liikkua BS:lla ja tarttua BS:an heikkenevät käymisajan kasvaessa (37). Tämä johtuu BS:n huokoisuuden vähenemisestä käymisajan pidentyessä (37,40). Huokoisuuden vaihtelua käymisajasta riippuen voidaan mitata pyyhkäisyelektronimikroskoopin tai atomivoimamikroskoopin kuvista, mittaamalla huokosten kokoa (41). Huokoisuuden vaihtelua voidaan hyödyntää myös palovammojen hoidossa, mikäli BS:a halutaan käyttää lääkeaineiden tuomiseksi ihovaurioalueelle. Lääkeaineet siirtyvät BS:ta vaurioituneelle alueelle tyypillisesti nopeammin huokoisemmista aineista. (38) Säätelemällä BS:n huokoisuutta voitaisiin siis säädellä lääkeaineiden liukenemisnopeutta ihovaurioon. Toinen huokoisuuden vaikutus BS:n piirteisiin on sen vaikutus BS:n veden ominaispidättävyyteen. Huokoisuuden laskiessa myös BS:n veden ominaispidätyskyky laskee, koska vettä sisältävien huokosten määrä rakenteessa laskee (37). Korkeamman vedenpidätyskyvyn omaavalla BS:lla voitaisiin mahdollisesti vähentää sidoksen vaihto väliä, sillä sidos pysyisi kosteana pidempään.

pH:lla voi myös olla vaikutusta BS:n ominaisuuksiin. Veden ominaispidättyvyys sekä huokoisuus vaikuttaa olevan korkeimmillaan pH:n ollessa kasvatuksen ajan 3,5 (42). Tuotetun BS:n paksuuden osalta tulokset viittaavat optimaalisen pH:n olevan 5-6,5 (43-45). pH:lla ei vaikuta olevan vaikutusta tuotetun BS:n nestepitoisuuteen (43), mutta käymisen alkuvaiheen pH näyttää vaikuttavan BS:n mekaanisiin ominaisuuksiin(45). Mekaanisista ominaisuuksista vetolujuus ja venymä paranivat kasvatuksen alussa olevan pH:n kasvaessa neljästä kuuteen, jonka jälkeen ominaisuudet alkoivat jälleen heikentyä. pH:n ollessa 6 vetolujuus oli noin 2,5 MPa ja venymä noin 13 %. Tähän verrattuna huonoimmat arvot saatiin pH 9:llä, jossa vetolujuus oli noin 1,8 MPa ja venymä 8 %. (45)

4.2 Hiilen lähteen ja kasvatusalustaan aineiden vaikutus bakteeriselluloosan ominaisuuksiin

Toinen tapa on vaikuttaa BS:n ominaisuuksiin on bakteerilajin käyttämän hiilen lähteen valinta. Hiilen lähteellä voidaan vaikuttaa huokoisuuteen, kiteisyyteen ja kosteuspitoisuuteen, mutta vaikutukset ovat bakteerilaji kohtaisia. (38,46) Hiilenlähteen vaikutus vaikuttaa johtuvan metabolia reitistä, jota bakteerilaji käyttää hyödyntääkseen hiilen sekä muodostaakseen selluloosaa (47). Hiilen lähteenä voidaan hyödyntää ainakin glukoosia, raffinoosia, sakkaroosia, arabinoosia, glyserolia, manitolia, heraa, tärkkelystä sekä fruktoosia. (38,46) Ominaisuuksien lisäksi valittu hiilen lähde vaikuttaa BS:n tuotantonopeuteen, johon voidaan vaikuttaa myös esimerkiksi lisäämällä kasvatusalustaan etikkahappoa tai etanolia (46,48). Glyserolin ja glukoosin hyödyntäminen hiilenlähteen tuottaa tyypillisesti suurimman määrän BS:a. Tuotettu BS

on ominaisuuksiltaan vähemmän huokoista, kiteisempää ja sisältää vähemmän nestettä verrattuna muilla hiilenlähteillä tuotettuun BS:an. (38) Palovammojen hoidossa hiilenlähdettä valitessa tulee huomioida sen vaikutukset tuotettuun BS:an sillä esimerkiksi vaihtelut huokoisuudessa vaikuttavat BS:n permeabiliteettiin. Hiilenlähteen valinta on tärkeää etenkin silloin, kun BS:a aiotaan käyttää lääkeaineiden vapauttamiseksi vaurioalueelle. Glyserolilla tuotettu BS vapauttaa lääkeaineen todennäköisesti nopeammin suuremman huokoisuutensa takia kun taas arabinoosilla tai raffinoosilla tuotettu BS vapauttaa lääkeainetta hitaammin (38).

BS:n ominaisuuksiin voidaan vaikuttaa myös kasvatusalustaan lisättävillä yhdisteillä, joita käytettävä bakteerilaji ei kykene hyödyntämään aineenvaihdunnassaan. Tällöin lisätty aine voi sitoutua muodostuvaan BS:an tuotannon aikana synnyttäen komposiitin tai vaikuttaa BS:n synteesiin muokaten syntyvää tuotetta. Taulukoon 3 on koottu eri aineiden vaikutuksia BS:n rakenteeseen.

Palovammojen hoidon kannalta erityisen mielenkiintoisia tuloksia ovat karbometyyliselluloosan kyky parantaa pakastekuivatun BS:n rehydraatiota verrattuna muokkaamattomaan pakastekuivattuun BS:an (49) sekä mahdollisuus luoda komposiitteja veteen liukenemattomien aineiden kanssa (50). Parantunut rehydraatio kyky auttaa huomattavasti BS:n säilyvyydessä sekä käyttöönnotossa. Mikäli BS:n kosteuspitoisuus voidaan kuivaamisen jälkeen palauttaa lähelle kuivaamatonta BS:a, voidaan BS:a säilyttää kuivatussa muodossa varastoissa pidempiä aikoja. BS olisi myös helppo ottaa käyttöön tarvittaessa, kun rehydraation viemä aika olisi lyhyt (49). Myös veteen liukenemattomien aineiden lisääminen BS:hen kasvatuksen aika tuo mahdollisuuksia BS:n muokkaamiseen.

Taulukko 3: In-situ lisättävien aineiden vaikutus bakteeriselluloosan rakenteeseen.

Aine	Suure	Muokkaamaton BS	Muokattu BS	Lähde
	Tuotanto (g/l)	2	8	
Karbometyyliselluloosa	Kiteisyys (%)	85 ± 1,2	80 ± 1,0	(51)
	Vedenpidätyskyky (%)	87	96	
Karbometyyliselluloosa	rehydraatiosuhde (%)	13	23	(49)
Kitosaani	Antibakteerisuus	Ei	Kyllä	(6)
Pektiini (3 %)	Kiteisyys (%)	83,85 ± 3,91	83,69 ± 0,71	(52)
	Vetolujuus (MPa)	7.55 ± 0.33	16,70 ± 1,91	
Gelatiini (1 %)	Kiteisyys (%)	83,85 ± 3,91	39.36 ± 3.09	(52)
	Vetolujuus (MPa)	7.55 ± 0.33	21.94 ± 2.01	
Karbometyyliselluloosa (5 %)	Kiteisyys (%)	83,85 ± 3,91	-	(52)
	Vetolujuus (MPa)	7.55 ± 0.33	8.45 ± 2.17	
Nalidiksiinihappo	Youngin kerroin (GPa)	13,7	19,4	(53)
Kloramfenikoli	Youngin kerroin (GPa)	13,7	18,4	
poly-3-hydroksibutyaatti	Kiteisyys (%)	86	69	(50)
	Vetolujuus (MPa)	105.66 ± 9.44	67.41 ± 18.22	

4.3 Yhteiskasvatuksen vaikutus bakteeriselluloosan ominaisuuksiin

Yhteiskasvatuksen vaikutus BS:n ominaisuuksiin on uusi tutkimuksen haara BS:an liittyen. Tutkimuksissa on kuitenkin onnistuttu lisäämään BS:n mekaanista kestävyyttä (54) sekä tuottamaan antibakteerisia ominaisuuksia (55).

Yhteiskasvatus pullulaania tuottavan *Aureobasidium pullulans*-sienen kanssa näyttää vaikuttavan vain tuotetun BS:n Youngin kertoimeen positiivisesti. Kontrollina olleen muokkaamattoman BS:n Youngin kerroin oli 55.24 ± 14.57 MPa ja yhteiskasvatetun 161.33 ± 17.90 MPa. Negatiivisia vaikutuksia yhteiskasvatuksella oli kuitenkin tuotanto määrään, joka oli noin puolet kontrollista. Kontrolli BS tuotti 0.447 ± 0.056 g/L, kun yhteiskasvatettu 0.249 ± 0.007 g/L. (54)

Yhteiskasvatus nisiiniä tuottavan *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*-bakteerin kanssa puolestaan antaa BS:lle antibakteerisia ominaisuuksia gram-negatiivisiin ja -positiivisiin bakteereihin vaikuttamatta materiaalin kudosityhteensopivuuteen negatiivisesti. Antibakteerisuus määritettiin kiekkoherkkyysmenetelmällä. Menetelmässä asetetaan nisiini-BS-komposiitti kasvatusalustalle, johon on viljelty bakteeria. Jos kasvatusalustalle ilmestyy selkeä rengas komposiitin ympärille, voidaan komposiitin todeta olevan antibakteerinen. (56,57) Myös tuotetun BS-nisiini-komposiitin mekaaniset ominaisuudet olivat parantuneet verrattaessa kontrollinäytteeseen. Muokkaamattoman kontrolli BS:n Youngin kerroin oli noin 250 MPa, kun yhteiskasvatuksella tuotetun oli noin 400 MPa. Myös vetolujuus kasvoi ja oli noin 2 MPa muokkaamattomassa BS:ssa, noin 6 MPa yhteiskasvatetussa BS:ssa. (57) Yhteiskasvatus nisiiniä tuottavan bakteerin kanssa on yhdistetty myös muihin BS:n muokkaus mekanismeihin, kuten BS:n rakenteeseen vaikuttavien polymeerien lisääminen kasvatusalustaan. Kasvatusalustaan lisättiin cremodania sekä ksantaania yhteiskasvatuksen lisäksi, jotta muodostuva BS olisi vaahromaista. Muodostuneella komposiitilla oli antibakteerisia ominaisuuksia. (55)

BS:n vedenpidätyskykyä voidaan parantaa yhteiskasvatuksella hyaloronihappoa (HA) tuottavan geenimuunnellun *Lactococcus lactis* -bakteerin kanssa (58). BS-HA-komposiiteilla on natiivia BS:a noin 10 % parempi nesteen imukyky ja komposiitti edistää eläin kokeiden perusteella haavojen paranemista (59). Kaikki ovat piirteitä, jotka edistävät palovammojen paranemista.

5. BAKTEERISELLULOOSAN SITUMUOKKAUS

EX-

5.1 Puhdistus ja kuivausprosessien aiheuttamat muutokset bakteeriselluloosan ominaisuuksissa

BS:n ominaisuudet muuttuvat myös jälkikäsitteilyn aikana. Yleisesti käytössä olevalla NaOH-puhdistuksella on vaikutusta BS:n ominaisuuksiin riippuen tuotantoon käytetystä mikrobista (60). Puhdistus NaOH-liuoksella voi heikentää BS:n mekaanisia ominaisuuksia, mutta lisää liukoisuutta riippuen käytetyn liuoksen konsentraatiosta (60). Esimerkiksi puhdistus 2,5 % NaOH-liuoksella kaksinkertaistaa Youngin kertoimen verrattuna puhdistamattomaan BS:an. Toisaalta tätä korkeammalla 6 % NaOH-liuoksella tehty puhdistus laskee BS:n kiteisyyttä noin yhdestä 0,97. (16,60) BS:n liukoisuus puolestaan alkaa kasvaa, kun käytetyn NaOH-liuoksen konsentraatio on 2 %. Tällöin BS:n liukoisuus on 1,65 %. Kun NaOH-liuoksen konsentraation kasvattaa 8 %, BS:n liukoisuus kasvaa 15,95 %. Konsentraation tuomia eroja BS:n ominaisuuksissa voitaisiin hyödyntää esimerkiksi lääkkeiden tuomiseksi ihovaurioalueelle. (60)

BS:n säilyvyyden kannalta on kuivausmenetelmien optimoiminen palovammojen hoitoon käytettävän BS:n osalta tärkeää. BS:n kuivausmenetelmiä ovat kuuma kuivattaminen, kylmäkuivaus sekä huoneen lämmössä kuivaus (61–63). Näistä kylmäkuivaus vaikuttaa olevan sopivin palovammojen hoidossa. Kylmäkuivatulla BS:lla on muihin kuivausmenetelmiin nähden parempi kyky imeä uudelleen nestettä kuivaamisen jälkeen (38,61,62). Kylmäkuivatun BS:n mekaaniset ominaisuudet ovat kuitenkin heikompia verrattaessa muilla kuivaustekniikoilla saataviin tuloksiin (61). Kuitenkin palovammojen kannalta tärkeimmät ominaisuudet, haavaeritteiden imeminen ja kaasujen permeabiliteetti (62), ovat parhaat kylmäkuivatulla BS:lla ja tekniikka voisi tarjota tavan varastoida BS-sidosmateriaaleja pidempiä aikoja.

5.2 Yhdisteiden lisääminen bakteeriselluloosaan

BS:n ominaisuuksia voi synteessin jälkeen muokata monella tavalla. Yksinäistä on halutun aineen lisääminen BS:an imeyttämällä aine puhdistettuun ja kuivattuun BS:an (38,64). Aineiden imeyttäminen BS:an tehdään tyypillisesti upottamalla BS aineen vesiliuokseen (64). Vesiliuosta voidaan sekoittaa imeyttämisen aikana, jotta aine imeytyisi tasaisesti BS:an (38). Taulukossa 4 on esitetty imeyttämällä lisättyjen aineiden vaikutuksia BS:an.

Taulukko 4: Imeyttämällä bakteeriselluloosaan lisättyjä aineita ja niiden vaikutukset ominaisuuksiin.

Aine	Vaikutus	Lähde
Moringa oleifera uute ja hopea nanopartikkelit	Antibakteerinen	(64)
polydopamiini (PDA)	Parantunut vetolujuus ja solujen selviytyminen, hydrofobisempi	(65)
poly(laktidi-ko-glykolidi) (PLGA)	Heikentynyt vetolujuus, hydrofobisempi, parantunut solujen selviytyminen	(65)
kitosaani ⁽¹⁾	Parantuneet mekaaniset ominaisuudet ⁽²⁾	(66)
dekstraani	Heikentyneet mekaaniset ominaisuudet, matalampi vesipitoisuus, nopeampi haavojen paraneminen	(67)
glyseroli ja polyvinyyli alkoholi (PVOH)	vetolujuus kasvoi 20 MPa ja Youngin kerroin 750 MPa	(68)
Hyaloronihappo ja silkki serisiini	korkeampi kosteuspitoisuus sekä vetolujuus, parantunut solujen selviytyminen	(69)
glyseroli ⁽³⁾	parantunut haava eritteiden imukyky, uudelleen nesteytyskapasiteetti	(70)
hopea nanopartikkelit	antibakteerinen	(71)
poly(3-hydroxybutyrate)	vetolujuus kasvoi 20 MPa ja Youngin kerroin 2 GPa	(72)
2,2,6,6-tertamethylpiperidine-1-oxyl radikaali, hopea nanopartikkeli	antibakteerinen	(73)
glyseroli, diklofenaakki ⁽⁴⁾	heikentyneet mekaaniset ominaisuudet, parempi turpoamiskapasiteetti	(74)

1) käytössä hapetettu BS ja kitosaanin reaktiossa hyödynnetty akryylihappoa ja gluta-aldehydiä, 2) vain kun BS:n osuus komposiitista oli 50 %, 3) BS valmiiksi muokattu in-situ menetelmillä, 4) lääkeaine

Toinen tapa muokata BS:a tuotannon jälkeen on sen jauhaminen ennen tai jälkeen kuivaamisen. Jauheesta voidaan muodostaa yhdessä muiden aineiden kanssa hydrogeeli, jolla on erilaisia ominaisuuksia riippuen sisällytetyistä aineista. (75,76) Taulukossa 5 on esitelty jauhetusta BS:ta tehtyjä komposiitteja ja niiden vaikutuksia materiaalin ominaisuuksiin.

Taulukko 5: Jauhetusta bakteeriselluloosasta tehdyt komposiitit ja niiden ominaisuuksia

Aine	Vaikutus	Lähde
Polyetyleeni (PEG), Alginaatti, Pektini, PHMB	Paremmat mekaaniset ominaisuudet	(75)
PEG, pektiini	Paremmat mekaaniset ominaisuudet	(75)
PEG, alginaatti	Paremmat mekaaniset ominaisuudet	(75)
PEG, alginaatti, PHMB	Paremmat mekaaniset ominaisuudet, antibakteerinen	(75)

Taulukoista 4 ja 5 palovammojen hoidon kannalta mielenkiintoisimpia ovat lääkeaineiden sisällyttäminen BS:an (74–76). Palovammojen hoidossa kivun hallinta on tärkeää ja kipua lievittävien aineiden sisällyttäminen sidosmateriaaliin voisi auttaa tässä. Erityisesti kontrolloitu lääkeaineiden vapauttaminen haavapohjaan voisi olla hyödyllinen piirre palovammojen aiheuttaman kivun hoidossa. Tästä lupaavana esimerkkinä BS-pektiini-polyproli-komposiitti, jolla pystyttiin sähkökentän avulla kontrolloidusti vapauttamaan ibuprofeenia hydrogeelistä diffuusion lisäksi (76). Toinen esimerkki lääkeaineen sisällyttämisestä BS:hen on diklofenaakki, joka on tulehdusta estävä ja kipua vähentävä lääkeaine (74). Vastaavien aineiden sisällyttäminen sidosmateriaaliin voisi auttaa palovammojen aiheuttaman tulehduksen kontrolloimisessa kivun lievittämisen lisäksi.

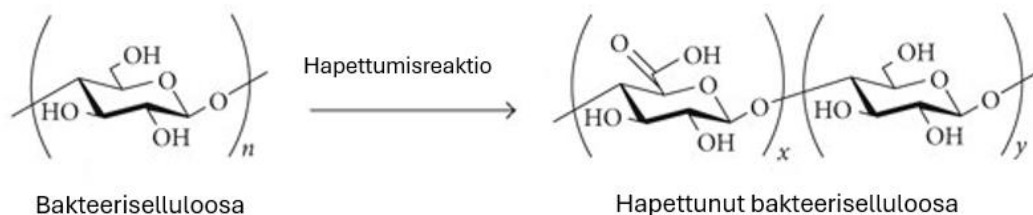
Sidosmateriaalien kautta annettavat lääkeaineet tyypillisesti myös siirtyvät kehoon pidemmällä aikavälillä, joten sidosmateriaalin voisi jättää paikoilleen luovuttamaan lääkeainetta ilman tarvetta muille lääkintä keinoille. Lääkkeen pitoisuus potilaan veriplasmassa olisi myös tasaisempi. Esimerkiksi oksibutiniinia voidaan antaa sidosmateriaalin avulla. Tällöin veriplasmassa on noin 3 ng/mL lääkeainetta tasaisesti koko 4 päivän käyttöajan. Suun kautta annettaessa lääkkeen määrä nousee nopeasti 20 ng/mL plasmassa, josta se tippuu lääkkeen metaboloituessa 5 ng/mL (77).

Palovammojen kohdalla on kuitenkin huomioitava, että ihon normaali suojaava kerros on tuhoutunut ja tämä voi nopeuttaa lääkeaineen siirtymistä verenkiertoon. Toisaalta ihon suojaavan kerroksen puuttuminen voisi myös laajentaa mahdollisten lääkeaineiden valikoimaa. Pidempi aikaisiksi tarkoitettujen sidemateriaalien kannalta mielenkiintoinen mahdollisuus on kehon normaalissa pH:ssa itseään korjaavat sidosmateriaalit (78). Tutkimuksessa luotu modifioitu BS-gelatiini-komposiitti kykeni korjaamaan pieniä naarmuja sidosmateriaalin pinnalla (78).

Palovammojen hoidossa myös antibakteerisilla ja antibioottisilla aineilla on osansa, sillä laajat palovammat voivat tulehtua ja usein koenäytteet palovammoista ovat positiivisia patogeenisten bakteerien kannalta. Tulehduksen kontrolloimiseksi ja estämiseksi, antibakteeristen aineiden ja tarpeen mukaan antibioottien sisällyttäminen on tärkeää. Tästä esimerkkinä on antibiootti polyhexametyyli biguaniden (PHMB) sisältävä BS-komposiitti (75). Muita antibakteerisia aineita, joita BS:hen ollaan onnistuneesti sisällytetty on esimerkiksi kitosaani (66,79).

5.3 Bakteriselluloosan rakenteen muuttaminen kemiallisesti

BS:a voidaan muokata myös muuntelemalla sen kemiallista rakennetta tuottamisen sekä puhdistamisen jälkeen. Yksi tapa on BS:n hapettaminen, jolla on positiivisia vaikutuksia BS:n mekaanisiin ominaisuuksiin (80) sekä antibakteerisia ominaisuuksia (46,81). Hapetuksessa BS:n funktionaalista alkoholiryhmistä osa korvautuvat karboksyylihapolla. Rakenteen muutos on esitetty kuvassa 6.



Kuva 6. Bakteriselluloosan hapettumisreaktio (lisensoitu ja suomennettu CC BY 4.0 perusteella) (81)

BS:n hapettaminen vaikuttaa BS:n ominaisuuksiin eri tavalla riippuen siitä, kuinka monta funktionaalista ryhmää korvautuu. (80,81) Mekaanisilta ominaisuuksiltaan BS paranee, kun hapettumisen aste nousee nolasta prosentista 32,54 %. Materiaalin kyky venyä kuitenkin heikkenee hapettumisasteen noustessa. (80) Palovammojen hoidossa tällä on hyviä ja huonoja puolia. Parantuneet mekaaniset ominaisuudet auttavat sidosmateriaalia

pysymään paremmin kasassa potilaan liikkuesssa, mutta huonontunut venyvyys voi rajoittaa potilaan liikkuvuutta. BS:n hapettaminen kuitenkin lisää myös materiaalin kestävyyttä antaen sidosmateriaaleille mahdollisesti pidemmän käyttöiän (80). Hapetetulla BS:lla vaikuttaa olevan myös veren hyytymistä lisäävä ominaisuus (81), joka voi mahdollisesti liittyä hapetetun BS:n parantuneeseen kykyyn imeä kehossa esiintyviä proteiineja (80). Parantuneen proteiinien imukyvyn ansiosta hapetettu BS kykenisi imemään paremmin myös palovammoista erittyviä haavaeritteitä.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tutkielman tavoitteen oli tutkia, miten BS:a voidaan muokata soveltumaan paremmin palovammojen hoitoon. Muokkauksia tutkittiin in-situ ja ex-situ muokkausten kannalta. Lisäksi esiteltiin palovammojen fysiologiaa sekä palovammojen hoidossa käytettävän sidosmateriaalin tarpeita. Tutkielmassa havaittiin BS:n soveltuvan palovammojen hoitoon sidosmateriaalina sekä muokkausten mahdollistavan palovammojen hoitoon paremmin soveltuvan sidosmateriaalin valmistamisen.

Muokkaamaton BS on luontaisesti kudosityhteensopiva ja sytotoksin puhdistamisen jälkeen. Muokkaamattomalla BS:lla on myös korkean kosteuspitoisuuden, josta on hyötyä palovammojen hoidossa. Korkea kosteuspitoisuus auttaa ylläpitämään haavankosteustasapainoa luovuttamalla tai imemällä haavapohjasta eritteitä kosteuden mukaan. Korkean kosteuspitoisuuden takia BS ei sidosmateriaalina myöskään tartu haavapohjaan ja aiheuta tämän takia tarpeetonta kipua tai vahinkoa paranevalle ihovauriolle. BS:lla voi jopa vähentää koettua kipua ilman lääkkeettömästi. Muokkaamattomalla BS:lla ei kuitenkaan ole antibakteerisia ominaisuuksia ja se voi olla mekaanisilta ominaisuuksiltaan liian heikkoa pitkäaikaisiin sidostarpeisiin. In-situ ja ex-situ menetelmillä voidaan kuitenkin parantaa BS:n mekaanisia ominaisuuksia sekä tehdä materiaalista antibakteerinen. Myös muita muokkauksia on mahdollista tehdä, jotka parantavat edelleen BS:n käyttöä sidosmateriaalina.

In-situ muokkauksilla kyetään vaikuttamaan BS:n muotoon, mekaanisiin ominaisuuksiin sekä tuoda materiaalille antibakteerisia ominaisuuksia. Bioreaktorin valinnalla voidaan vaikuttaa eniten BS:n mekaanisiin ominaisuuksiin ja bioreaktori valinnalla on myös helppo vaikuttaa BS:n muotoon. Mekaanisilta ominaisuuksiltaan parasta BS:a saadaan staattisissa sekä aerosoli- ja kierrelevy- ja biofilmireaktoreissa. Mekaaniset ominaisuudet ovat BS:lla näissä reaktoreissa parhaat, sillä BS kasvaa tällöin yhtenäisenä kalvona. Kierrelevyreaktorilla on myös mahdollista luoda komposiitti, jossa BS kasvaa esimerkiksi perinteisen sideharson päälle. Tällöin sideharson paremmat mekaaniset ominaisuudet yhdistyvät BS:n palovammojen kannalta suosiollisiin piirteisiin. Toinen tapa on hiilenlähteen valinta, jolla voidaan vaikuttaa tuotantonopeuteen sekä syntyvän BS:n huokoisuuteen, kiteisyyteen ja kosteuspitoisuuteen. Kasvatusalustalle voidaan myös lisätä aineita, joita bakteeri ei kykene käyttämään metaboliassaan tai joka muokkaa bakteerin metaboliaa. Aineilla, kuten karbometyylyselluloosalla ja pektiinillä kyetään parantamaan BS:n mekaanisia ominaisuuksia ja kitosaanilla tuomaan antibakteerisia ominaisuuksia BS:an. Uudempi tutkimuksen haara on yhteiskasvatus, jossa esimerkiksi

A. pullulans-sienen kanssa kasvatettaessa syntyvällä BS-pullulaani-komposiitilla on noin kolmekertaa korkeampi Youngin kerroin verrattuna muokkaamattomaan BS:an. Antibakteerisuutta pystytään tuomaan yhteiskasvatuksella nisiiniä tuottavan *Lactococcus lactis* subst. *lactis*-bakteerin kanssa ja vedenpidätyskykyä parantamaan geenimuokatun *Lactococcus lactis*-bakteerin kanssa, joka tuottaa hyaloronihappoa. Geenimuokatun *L. lactis* – bakteerin kanssa tuotettu BS myös nopeutti haavojen paranemista eläinkokeissa.

Ex-situ muokkauksilla kyetään tuomaan jo tuotettuun BS:an yhdisteitä, jotka parantavat mekaanisia ominaisuuksia ja tuovat antibakteerisia ominaisuuksia. Myös lääkeaineiden sisällyttäminen BS:an on mahdollista ex-situ muokkauksilla. Esimerkiksi hopea nanopartikkelin imeyttäminen BS:an tuo antibakteerisia ominaisuuksia materiaalille ja hyaloronihapon sekä silkkiserisiin lisäminen nostavat BS:n kosteuspitoisuutta, vetolujuutta sekä parantavat solujen selviytymistä materiaalilla. Puhdistuksella on myös vaikutusta BS:n mekaanisiin ominaisuuksiin. NaOH-liuoksella puhdistaminen vaikuttaa heikentävästi BS:n mekaanisiin ominaisuuksiin ja lisää BS:n liukoisuutta tarpeeksi korkeilla konsentraatioilla. Toinen kemikaalien aikaan saama muutos BS:ssa on hapettaminen. Hapetettu BS on mekaanisesti kestävämpää ja omaa antibakteerisia ominaisuuksia, mutta BS:n kyky venyä kuitenkin heikkenee. Kuivaamisella on myös vaikutusta BS:n mekaanisiin ominaisuuksiin. Palovammojen hoidon kannalta kylmäkuivaus on paras menetelmä, koska tällöin BS:n imee kuivaamisen jälkeen suurimman määrän nestettä. Kylmäkuivaus kuitenkin heikentää BS:n mekaanisia ominaisuuksia.

Muokkaamalla BS:a saadaan sidosmateriaaliksi sopivaa hydrogeeliä. Ominaisuuksiensa takia BS:a voi hyödyntää myös muiden ihovaurioiden hoidossa. Suurin ongelma laaja mittaisessa BS:an perustuvassa sidosmateriaalissa on kuitenkin tuotannon hitaus sekä BS ominaisuuksien muuttuminen merkittävästi kuivauksen seurauksena. Jotta BS saataisiin laajasti käyttöön sidosmateriaalina, tulee näitä puutteita pyrkiä parantamaan. Erityisesti tuotannon nopeuttamiseen tähtääviä keinoja tarvitaan.

LÄHTEET

1. Burns [Internet]. [viitattu 15. marraskuuta 2025]. Saatavissa: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>
2. Spronk I, Legemate C, Oen I, Loey N van, Polinder S, Baar M van. Health related quality of life in adults after burn injuries: A systematic review. PLOS ONE. 24. toukokuuta 2018;13(5):e0197507.
3. Noor A, Afzal A, Masood R, Khaliq Z, Ahmad S, Ahmad F, ym. Dressings for burn wound: a review. J Mater Sci. 1. maaliskuuta 2022;57(12):6536–72.
4. Markiewicz-Gospodarek A, Koziół M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. IJERPH. 25. tammikuuta 2022;19(3):1338.
5. Czaja W, Krystynowicz A, Kawecki M, Wysota K, Sakiel S, Wróblewski P, ym. Biomedical Applications of Microbial Cellulose in Burn Wound Recovery. Teoksessa: Brown RM, Saxena IM, toimittajat. Cellulose: Molecular and Structural Biology [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007 [viitattu 2. marraskuuta 2025]. s. 307–21. Saatavissa: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4020-5380-1_17
6. Zhang P, Chen L, Zhang Q, Hong FF. Using In situ Dynamic Cultures to Rapidly Biofabricate Fabric-Reinforced Composites of Chitosan/Bacterial Nanocellulose for Antibacterial Wound Dressings. Front Microbiol [Internet]. 4. maaliskuuta 2016 [viitattu 2. marraskuuta 2025];7. Saatavissa: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2016.00260/full>
7. Gauglitz GG, Jeschke MG. Pathophysiology of burn injury. Teoksessa: Jeschke MG, Kamolz LP, Sjöberg F, Wolf SE, toimittajat. Handbook of Burns [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2012 [viitattu 24. lokakuuta 2025]. s. 131–49. Saatavissa: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-0348-7_9
8. Iho. Teoksessa: Wikipedia [Internet]. 2024 [viitattu 25. lokakuuta 2025]. Saatavissa: <https://fi.wikipedia.org/w/index.php?title=Iho&oldid=22880946>
9. Kaya S, Derman S. PROPERTIES OF IDEAL WOUND DRESSING. J Fac Pharm Ankara. 20. syyskuuta 2023;47(3):1119–31.
10. Biocompatibility - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [viitattu 23. marraskuuta 2025]. Saatavissa: <https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/biocompatibility>
11. Hermans MH. A general overview of burn care. Int Wound J. 7. syyskuuta 2005;2(3):206–20.
12. Jones VJ. The use of gauze: will it ever change? International Wound Journal. 2006;3(2):79–88.
13. Selig HF, Lumenta DB, Giretzlehner M, Jeschke MG, Upton D, Kamolz LP. The properties of an “ideal” burn wound dressing – What do we need in daily clinical practice? Results of a worldwide online survey among burn care specialists. Burns. 1. marraskuuta 2012;38(7):960–6.
14. Carta T, Gawaziuk JP, Diaz-Abele J, Liu S, Jeschke M, Logsetty S. Properties of an ideal burn dressing: A survey of burn survivors and front-line burn healthcare providers. Burns. 1. maaliskuuta 2019;45(2):364–8.

15. Jonas R, Farah LF. Production and application of microbial cellulose. *Polymer Degradation and Stability*. 3. tammikuuta 1998;59(1):101–6.
16. Girard VD, Chaussé J, Vermette P. Bacterial cellulose: A comprehensive review. *Journal of Applied Polymer Science*. 2024;141(15):e55163.
17. Lahiri D, Nag M, Dutta B, Dey A, Sarkar T, Pati S, ym. Bacterial Cellulose: Production, Characterization, and Application as Antimicrobial Agent. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 30. marraskuuta 2021 [viitattu 28. marraskuuta 2025];22(23). Saatavissa: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12984>
18. Omadjela O, Narahari A, Strumillo J, Mélida H, Mazur O, Bulone V, ym. BcsA and BcsB form the catalytically active core of bacterial cellulose synthase sufficient for in vitro cellulose synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 29. lokakuuta 2013;110(44):17856–61.
19. Rebelo A, Archer AJ, Chen X, Liu C, Yang G, Liu Y. Dehydration of bacterial cellulose and the water content effects on its viscoelastic and electrochemical properties. *Sci Technol Adv Mater*. 2018;19(1):203–11.
20. Jeong SI, Lee SE, Yang H, Jin YH, Park CS, Park YS. Toxicologic evaluation of bacterial synthesized cellulose in endothelial cells and animals. *Mol Cell Toxicol*. 1. joulukuuta 2010;6(4):370–7.
21. McKenna BA, Mikkelsen D, Wehr JB, Gidley MJ, Menzies NW. Mechanical and structural properties of native and alkali-treated bacterial cellulose produced by *Gluconacetobacter xylinus* strain ATCC 53524. *Cellulose*. 1. joulukuuta 2009;16(6):1047–55.
22. Volova TG, Prudnikova SV, Sukovaty AG, Shishatskaya EI. Production and properties of bacterial cellulose by the strain *Komagataeibacter xylinus* B-12068. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1. syyskuuta 2018;102(17):7417–28.
23. WardJR K. Crystallinity of Cellulose and Its Significance for the Fiber Properties. *Textile Research Journal*. 1. kesäkuuta 1950;20(6):363–72.
24. He W, Wu J, Xu J, Mosselhy DA, Zheng Y, Yang S. Bacterial Cellulose: Functional Modification and Wound Healing Applications. *Advances in Wound Care*. marraskuuta 2021;10(11):623–40.
25. Portela R, Leal CR, Almeida PL, Sobral RG. Bacterial cellulose: a versatile biopolymer for wound dressing applications. *Microbial Biotechnology*. 2019;12(4):586–610.
26. Galdino Claudio, Meira Hugo, Souza Thais, Amorim Julia, Almeida Fabiola, Costa Andrea, ym. Evaluation of the Potential of Bacterial Cellulose in the Treatment of Oily Waters. *Chemical Engineering Transactions*. toukokuuta 2019;74:313–8.
27. Girard VD, Chaussé J, Borduas M, Dubuc É, Iorio-Morin C, Brisebois S, ym. In Vitro and In Vivo Biocompatibility of Bacterial Cellulose. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2024;112(10):e35488.
28. Cavalcanti LM, Pinto FCM, Oliveira GMD, Lima SVC, Aguiar JLDA, Lins EM. Efficacy of bacterial cellulose membrane for the treatment of lower limbs chronic varicose ulcers: a randomized and controlled trial. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44:72–80.
29. Li Y, Wang S, Huang R, Huang Z, Hu B, Zheng W, ym. Evaluation of the Effect of the Structure of Bacterial Cellulose on Full Thickness Skin Wound Repair on a Microfluidic Chip. *Biomacromolecules*. 9. maaliskuuta 2015;16(3):780–9.
30. Almeida IF, Pereira T, Silva NHCS, Gomes FP, Silvestre AJD, Freire CSR, ym. Bacterial cellulose membranes as drug delivery systems: An *in vivo* skin compatibility study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1. huhtikuuta 2014;86(3):332–6.

31. Annuaikit T, Chusuit T, Raknam P, Boonme P. Effects of a cellulose mask synthesized by a bacterium on facial skin characteristics and user satisfaction. *Medical Devices: Evidence and Research*. 23. kesäkuuta 2011;4:77–81.
32. Martínez Ávila H, Schwarz S, Feldmann EM, Mantas A, von Bomhard A, Gatenholm P, ym. Biocompatibility evaluation of densified bacterial nanocellulose hydrogel as an implant material for auricular cartilage regeneration. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1. syyskuuta 2014;98(17):7423–35.
33. Pértile RAN, Moreira S, Gil da Costa RM, Correia A, Guãrdao L, Gartner F, ym. Bacterial Cellulose: Long-Term Biocompatibility Studies. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 1. heinäkuuta 2012;23(10):1339–54.
34. Khattak WA, Khan T, Ul-Islam M, Ullah MW, Khan S, Wahid F, ym. Production, characterization and biological features of bacterial cellulose from scum obtained during preparation of sugarcane jaggery (gur). *J Food Sci Technol*. 1. joulukuuta 2015;52(12):8343–9.
35. Favi PM, Benson RS, Neilsen NR, Hammonds RL, Bates CC, Stephens CP, ym. Cell proliferation, viability, and *in vitro* differentiation of equine mesenchymal stem cells seeded on bacterial cellulose hydrogel scaffolds. *Materials Science and Engineering: C*. 1. toukokuuta 2013;33(4):1935–44.
36. Hornung M, Ludwig M, Schmauder HP. Optimizing the Production of Bacterial Cellulose in Surface Culture: A Novel Aerosol Bioreactor Working on a Fed Batch Principle (Part 3). *Engineering in Life Sciences*. 2007;7(1):35–41.
37. Corzo Salinas DR, Sordelli A, Martínez LA, Villoldo G, Bernal C, Pérez MS, ym. Production of bacterial cellulose tubes for biomedical applications: Analysis of the effect of fermentation time on selected properties. *International Journal of Biological Macromolecules*. 31. lokakuuta 2021;189:1–10.
38. Amorim J, Liao K, Mandal A, Costa AF de S, Roumeli E, Sarubbo LA. Impact of Carbon Source on Bacterial Cellulose Network Architecture and Prolonged Lidocaine Release. *Polymers*. tammikuuta 2024;16(21):3021.
39. Sheykhnazari S, Tabarsa T, Ashori A, Shakeri A, Golalipour M. Bacterial synthesized cellulose nanofibers; Effects of growth times and culture mediums on the structural characteristics. *Carbohydr Polym*. 2011;86(3):1187–91.
40. Tang W, Jia S, Jia Y, Yang H. The influence of fermentation conditions and post-treatment methods on porosity of bacterial cellulose membrane. *World J Microbiol Biotechnol*. 1. tammikuuta 2010;26(1):125–31.
41. Jia Y, Yi S, Cong DL, Chen YY, Jia S, Zhou YL, ym. Research on Characterization and Biocompatibility of Bacterial Cellulose Tissue Engineering Scaffold. Teoksessa: 2009 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering [Internet]. 2009 [viitattu 23. marraskuuta 2025]. s. 1–5. Saatavissa: <https://ieeexplore.ieee.org/document/5163329/>
42. Faculty of Applied Science, Universiti Teknologi MARA, 40450, Shah Alam, Selangor, Malaysia., Kamal* ASM, Misnon MI, Textile Research Group, Faculty of Applied Science, Universiti Teknologi MARA, 40450, Shah Alam, Selangor, Malaysia., Ahmad MR, Textile Research Group, Faculty of Applied Science, Universiti Teknologi MARA, 40450, Shah Alam, Selangor, Malaysia., ym. The Characteristics of *Acetobacter xylinum* Membrane Affected by pH of Culture Medium. *IJEAT*. 30. lokakuuta 2019;9(1):5873–8.
43. Zahan KA, Pa'e N, Muhamad II. Monitoring the Effect of pH on Bacterial Cellulose Production and *Acetobacter xylinum* 0416 Growth in a Rotary Discs Reactor. *Arab J Sci Eng*. 1. heinäkuuta 2015;40(7):1881–5.

44. Esin Poyrazoğlu Çoban. Evaluation of different pH and temperatures for bacterial cellulose production in HS (Hestrin-Scharmm) medium and beet molasses medium. *Afr J Microbiol Res* [Internet]. 4. toukokuuta 2011 [viitattu 3. marraskuuta 2025];5(9). Saatavissa: <http://www.academicjournals.org/ajmr/abstracts/abstracts/abstract%202011/4May/%C3%87oban%20and%20Biyik.htm>
45. Gök C, Işıtan A, Bersani M, Bettotti P, Pasquardini L, Fedrizzi M, ym. Physicochemical and Antimicrobial Evaluation of Bacterial Cellulose Derived from Spent Tea Waste. *Polymers*. tammikuuta 2025;17(18):2521.
46. Tabaii MJ, Emtiazi G. Comparison of Bacterial Cellulose Production among Different Strains and Fermented Media. *Applied Food Biotechnology*. 2016;3(1):35–41.
47. Chawla PR, Bajaj IB, Survase SA, Singhal RS. *Microbial Cellulose: Fermentative Production and Applications*. 2009;
48. Molina-Ramírez C, Enciso C, Torres-Taborda M, Zuluaga R, Gañán P, Rojas OJ, ym. Effects of alternative energy sources on bacterial cellulose characteristics produced by *Komagataeibacter medellinensis*. *International Journal of Biological Macromolecules*. 1. lokakuuta 2018;117:735–41.
49. Chen HH, Chen LC, Huang HC, Lin SB. In situ modification of bacterial cellulose nanostructure by adding CMC during the growth of *Gluconacetobacter xylinus*. *Cellulose*. 1. joulukuuta 2011;18(6):1573–83.
50. Ruka DR, Simon GP, Dean KM. *In situ* modifications to bacterial cellulose with the water insoluble polymer poly-3-hydroxybutyrate. *Carbohydrate Polymers*. 15. helmikuuta 2013;92(2):1717–23.
51. Cheng KC, Catchmark JM, Demirci A. Effect of different additives on bacterial cellulose production by *Acetobacter xylinum* and analysis of material property. *Cellulose*. 1. joulukuuta 2009;16(6):1033–45.
52. Dayal MS, Catchmark JM. Mechanical and structural property analysis of bacterial cellulose composites. *Carbohydrate Polymers*. 25. kesäkuuta 2016;144:447–53.
53. Yamanaka S, Sugiyama J. Structural modification of bacterial cellulose. *Cellulose*. 1. syyskuuta 2000;7(3):213–25.
54. Hu H, Catchmark JM, Demirci A. Effects of pullulan additive and co-culture of *Aureobasidium pullulans* on bacterial cellulose produced by *Komagataeibacter hansenii*. *Bioprocess Biosyst Eng*. 1. maaliskuuta 2022;45(3):573–87.
55. Susilo MH, Lin HW, Hsieh CC, Huang YC, Chou YC, Santoso SP, ym. Sequential cocultivation strategy for producing nisin-enriched foaming bacterial cellulose with enhanced antibacterial and functional properties. *Cellulose*. 1. syyskuuta 2025;32(13):7765–82.
56. Gao G, Fan H, Zhang Y, Cao Y, Li T, Qiao W, ym. Production of nisin-containing bacterial cellulose nanomaterials with antimicrobial properties through co-culturing *Enterobacter* sp. FY-07 and *Lactococcus lactis* N8. *Carbohydrate Polymers*. 1. tammikuuta 2021;251:117131.
57. Huang YC, Khumsupan D, Lin SP, Santoso SP, Hsu HY, Cheng KC. Production of bacterial cellulose (BC)/nisin composite with enhanced antibacterial and mechanical properties through co-cultivation of *Komagataeibacter xylinum* and *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*. *International Journal of Biological Macromolecules*. 1. helmikuuta 2024;258:128977.
58. Liu K, Catchmark JM. Bacterial cellulose/hyaluronic acid nanocomposites production through co-culturing *Gluconacetobacter hansenii* and *Lactococcus lactis* in a two-vessel circulating system. *Bioresource Technology*. 1. lokakuuta 2019;290:121715.

59. Li Y, Jiang H, Zheng W, Gong N, Chen L, Jiang X, ym. Bacterial cellulose–hyaluronan nano-composite biomaterials as wound dressings for severe skin injury repair. *J Mater Chem B*. 2015;3(17):3498–507.
60. Srivastava S, Mathur G. Investigating the effect of alkali treatment on physicochemical characteristics of bacterial cellulose synthesized by *Komagataeibacter saccharivorans* BC-G1. *The Microbe*. 1. kesäkuuta 2025;7:100340.
61. Ul-Islam M, Khattak WA, Kang M, Kim SM, Khan T, Park JK. Effect of post-synthetic processing conditions on structural variations and applications of bacterial cellulose. *Cellulose*. 1. helmikuuta 2013;20(1):253–63.
62. Clasen C, Sultanova B, Wilhelms T, Heisig P, Kulicke WM. Effects of Different Drying Processes on the Material Properties of Bacterial Cellulose Membranes. *Macromolecular Symposia*. 2006;244(1):48–58.
63. Illa MP, Sharma CS, Khandelwal M. Tuning the physicochemical properties of bacterial cellulose: effect of drying conditions. *J Mater Sci*. 1. syyskuuta 2019;54(18):12024–35.
64. Zulkarnain NN, Abd Rahman N, Othman AR, Md Saleh N, Mohd Ali J, Shukor H, ym. Characterization and antibacterial activity of bacterial cellulose impregnated with *Moringa oleifera* leaf extract and silver nanoparticles. *Cellulose*. 1. toukokuuta 2024;31(8):5213–27.
65. C. L, Zhang SJ, Sheng LY, Xi TF. Comparative evaluation of the biocompatible and physicochemical properties of poly(lactide-co-glycolide) and polydopamine as coating materials for bacterial cellulose. *J Mater Chem B*. 2019;7(4):630–9.
66. Jiang K, Zhou X, He T. The synthesis of bacterial cellulose-chitosan zwitterionic hydrogels with pH responsiveness for drug release mechanism of the naproxen. *International Journal of Biological Macromolecules*. 1. kesäkuuta 2022;209:814–24.
67. Lin SP, Kung HN, Tsai YS, Tseng TN, Hsu KD, Cheng KC. Novel dextran modified bacterial cellulose hydrogel accelerating cutaneous wound healing. *Cellulose*. 1. marraskuuta 2017;24(11):4927–37.
68. Cazón P, Velazquez G, Vázquez M. Characterization of mechanical and barrier properties of bacterial cellulose, glycerol and polyvinyl alcohol (PVOH) composite films with eco-friendly UV-protective properties. *Food Hydrocolloids*. 1. helmikuuta 2020;99:105323.
69. Wang X, Tang J, Huang J, Hui M. Production and characterization of bacterial cellulose membranes with hyaluronic acid and silk sericin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1. marraskuuta 2020;195:111273.
70. Cielecka I, Szustak M, Kalinowska H, Gendaszewska-Darmach E, Ryngajłło M, Maniukiewicz W, ym. Glycerol-plasticized bacterial nanocellulose-based composites with enhanced flexibility and liquid sorption capacity. *Cellulose*. 1. kesäkuuta 2019;26(9):5409–26.
71. Berndt S, Wesarg F, Wiegand C, Kralisch D, Müller FA. Antimicrobial porous hybrids consisting of bacterial nanocellulose and silver nanoparticles. *Cellulose*. 1. huhtikuuta 2013;20(2):771–83.
72. Barud HS, Souza JL, Santos DB, Crespi MS, Ribeiro CA, Messaddeq Y, ym. Bacterial cellulose/poly(3-hydroxybutyrate) composite membranes. *Carbohydrate Polymers*. 30. tammi-kuuta 2011;83(3):1279–84.
73. Wu CN, Fuh SC, Lin SP, Lin YY, Chen HY, Liu JM, ym. TEMPO-Oxidized Bacterial Cellulose Pellicle with Silver Nanoparticles for Wound Dressing. *Biomacromolecules*. 12. helmikuuta 2018;19(2):544–54.

74. Silva NHCS, Rodrigues AF, Almeida IF, Costa PC, Rosado C, Neto CP, ym. Bacterial cellulose membranes as transdermal delivery systems for diclofenac: *In vitro* dissolution and permeation studies. *Carbohydrate Polymers*. 15. kesäkuuta 2014;106:264–9.
75. Chanabodeechalermrung B, Chaiwarit T, Sommano SR, Rachtanapun P, Kantrong N, Chittasupho C, ym. Dual Crosslinked Ion-Based Bacterial Cellulose Composite Hydrogel Containing Polyhexamethylene Biguanide. *Membranes*. syyskuuta 2022;12(9):825.
76. Krathumkhet N, Imae T, Paradee N. Electrically controlled transdermal ibuprofen delivery consisting of pectin-bacterial cellulose/polypyrrole hydrogel composites. *Cellulose*. 1. joulukuuta 2021;28(18):11451–63.
77. Guy RH. *Transdermal Drug Delivery*. Teoksessa: Schäfer-Korting M, toimittaja. *Drug Delivery* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010 [viitattu 16. marraskuuta 2025]. s. 399–410. Saatavissa: https://doi.org/10.1007/978-3-642-00477-3_13
78. Khamrai M, Banerjee SL, Paul S, Samanta S, Kundu PP. Curcumin entrapped gelatin/ionically modified bacterial cellulose based self-healable hydrogel film: An eco-friendly sustainable synthesis method of wound healing patch. *International Journal of Biological Macromolecules*. 1. helmikuuta 2019;122:940–53.
79. Younes I, Sellimi S, Rinaudo M, Jellouli K, Nasri M. Influence of acetylation degree and molecular weight of homogeneous chitosans on antibacterial and antifungal activities. *International Journal of Food Microbiology*. 18. elokuuta 2014;185:57–63.
80. Cui Q, Zheng Y, Lin Q, Song W, Qiao K, Liu S. Selective oxidation of bacterial cellulose by NO₂–HNO₃. *RSC Adv*. 2. joulukuuta 2013;4(4):1630–9.
81. Kotatha D, Rungrodnimitchai S. Synthesis and Characterization of Nanofiber of Oxidized Cellulose from Nata De Coco. *International Journal of Chemical Engineering*. 2. heinäkuuta 2018;2018:1–12.